

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



EP03/3256

REC'D 09 SEP 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 40 260.4

Anmeldetag:

31. August 2002

Anmelder/Inhaber:

Clariant GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Verfahren zur metallorganischen Herstellung
organischer Zwischenprodukte mit Kohlenstoff-
Heteroatom-Bindungen über die Deprotonierung von
Heteroatomen

IPC:

C 07 B 37/04

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 26. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Holz

Beschreibung

- 5 Verfahren zur metallorganischen Herstellung organischer Zwischenprodukte mit Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen über die Deprotonierung von Heteroatomen

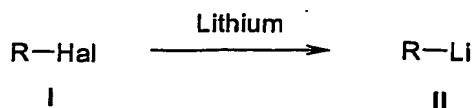
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen mit Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von

10 aliphatischen oder aromatischen Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen untere

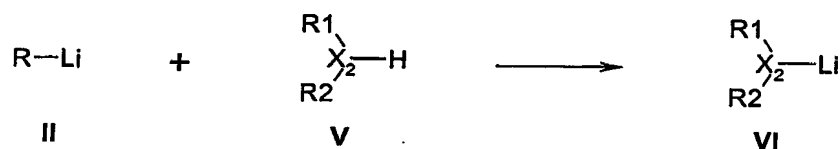
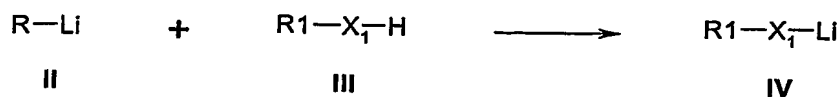
Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VIII) oder

15 (VIII) zur Umsetzung gebracht werden. (GLEICHUNG 1).

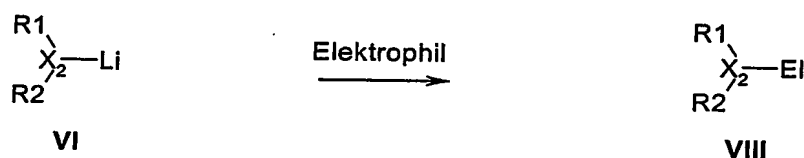
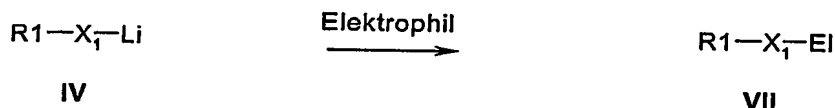
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

Der Aufschwung der metallorganischen Chemie, insbesondere derjenigen des Elementes Lithium, in der Herstellung von Verbindungen für die pharmazeutische und agrochemische Industrie sowie für zahlreiche weitere Anwendungen ist in den vergangenen Jahren beinahe exponentiell verlaufen, wenn man die Anzahl der Anwendungen bzw. die Menge entsprechend hergestellter Produkte gegen eine Zeitachse aufträgt. Wesentliche Gründe hierfür sind die immer komplexer werdenden Strukturen der benötigten Feinchemikalien für die Bereiche Pharma und Agro einerseits sowie das fast unbegrenzte Synthesepotential der Lithiumorganyle für den Aufbau komplexer organischer Strukturen andererseits.

Einen großen Anteil an dieser Entwicklung hat der Einsatz von Organolithium-Verbindungen und Alkalimetallhydriden als starke, wenig nukleophile Basen zur Deprotonierung von Alkoholen, Phenolen, Thiolen, Aminen etc., d.h. die Erzeugung von Heteroatom-Anionen, zum Umsatz mit Elektrophilen.

5

Für den größten Teil dieser Chemie ist der Einsatz von käuflichen Alkyl- oder Aryllithium-Verbindungen erforderlich, wobei hier meistens n-Butyllithium, Methyllithium oder Phenyllithium eingesetzt werden. Die Synthese von derartigen Lithiumaromaten und Lithiumaliphaten ist technisch aufwendig und erfordert sehr viel Know-how, wodurch Methyllithium, n-Butyllithium, s-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Phenyllithium und ähnliche Moleküle nur – an industriellen Maßstäben gemessen – sehr teuer angeboten werden. Dies ist der wichtigste, aber bei weitem nicht der einzige Nachteil dieser ansonsten sehr vorteilhaft und breit einsetzbaren starken Basen. Alkalimetallhydride sind zwar preiswerter, haben jedoch aufgrund ihrer erheblich geringeren Basizität den Nachteil einer erheblich geringeren Anwendungsbreite.

10

15

20

25

Aufgrund der extremen Empfindlichkeit und in konzentrierten Lösungen pyrophorer Natur von Lithiumorganylen sind bei den in der industriellen Großproduktion angestrebten Größenordnungen (Jahresproduktionsmengen zwischen 5 und 500 Tonnen) sehr aufwendige logistische Systeme für Transport, Einspeisung in die Dosiervorlage und Dosierung erforderlich. Ähnliches gilt für die Alkalimetallhydride, die in reiner Form ebenfalls pyrophor sind und häufig mit Mineralöl phlegmatisiert werden. Die Verarbeitung dieser sehr schlecht in organischen Lösungsmitteln löslichen Feststoffe unter den entsprechenden Bedingungen ist ein technisch kaum gelöstes Problem.

30

Des weiteren entstehen bei der Deprotonierung H-acider Verbindungen mit Methyllithium Methangas sowie bei Verwendung von n-, s- und tert.-Butyllithium Butane, die bei Raumtemperatur ebenfalls gasförmig sind und während der Reaktion oder bei den erforderlichen hydrolytischen Aufarbeitungen den Reaktionsmischungen entweichen. Dadurch werden zusätzlich auch noch aufwendige Abgasaufreinigungen oder entsprechende Verbrennungsvorrichtungen erforderlich, um den strengen gesetzlichen Immissionsvorschriften zu genügen. Als

Ausweg bieten die spezialisierten Unternehmen Alternativen wie n-Hexyllithium an, die zwar keine Butane entstehen lassen, dafür aber nochmals deutlich teurer sind als Butyllithium. Der Einsatz von Phenyllithium hingegen führt zur Entstehung des humancancerogenen Benzols, was den technischen Einsatz häufig ausschließt.

- 5 Alternativen wie 4-Tolylithium sind auf dem Markt kaum erhältlich, vor allem nicht im für Produktionsaufgaben benötigten Volumen.

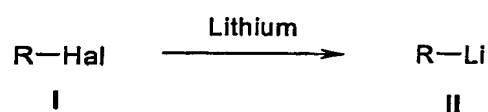
Noch größere Schwierigkeiten als bei den niederen Alkylolithiumverbindungen bereitet das Arbeiten mit Alkalimetallhydriden, da bei deren Einsatz Wasserstoff entsteht, der insbesondere bei hohen Temperaturen zusätzlich zur Abluftproblematik (Gefahr der Knallgasbildung) noch zu Werkstoffschäden, v.a. Versprödung von Metallen durch Diffusion und Einlagerung, führen kann.

- 15 Ein weiterer Nachteil ist das Anfallen komplexer Lösungsmittelgemische nach der Aufarbeitung. Aufgrund der hohen Reaktivität von Lithiumorganylanen gegenüber Ethern, die fast immer Lösungsmittel für die Folgeumsetzungen sind, können Alkylolithium-Verbindungen meist nicht in diesen Lösungsmitteln angeboten werden. Die Hersteller bieten zwar eine breite Palette von Alkylolithium-Verbindungen verschiedenster Konzentrationen in verschiedensten Kohlenwasserstoffen und Ether-Kohlenwasserstoff-Gemischen an. Daher erhält man nach Hydrolyse 20 allerdings wasserhaltige Gemische aus Ethern und Kohlenwasserstoffen, deren Auftrennung aufwendig und in vielen Fällen gar nicht ökonomisch durchführbar ist. Dies gilt ebenso für das Mineralöl, in dem die Alkalimetallhydride meist geliefert werden. Für eine industrielle Großproduktion ist allerdings die Rückführung der verwendeten Lösungsmittel unabdingbare Voraussetzung.

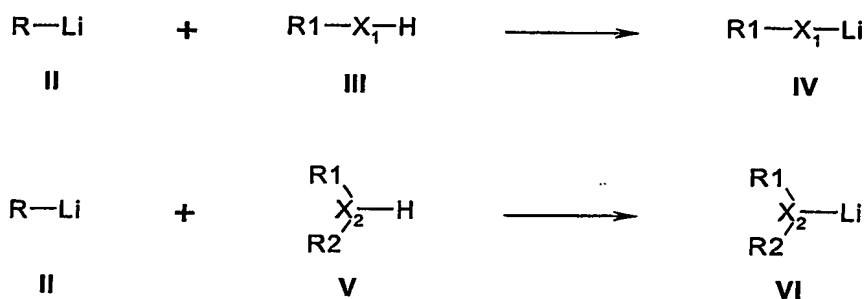
- 25 Aus den genannten Gründen wäre es daher sehr wünschenswert, ein Verfahren zu haben, bei dem eine zur Deprotonierung einzusetzende Alkylolithiumverbindung, die die erwähnten Nachteile möglichst umgeht, ausgehend von den billigen Rohstoffen Halogenalkan oder Halogenaromat und Lithiummetall in einem Ether erzeugt und 30 dabei gleichzeitig oder anschließend mit dem zu deprotonierenden Substrat umgesetzt wird, da durch diese Vorgehensweise alle oben genannten Nachteile der „klassischen“ Erzeugung der genannten Lithiumverbindungen umgangen werden könnten.

Die vorliegende Erfindung löst alle diese Aufgaben und betrifft ein Verfahren zur Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen untere Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VII) oder (VIII) zur Umsetzung gebracht werden (Gleichung I).

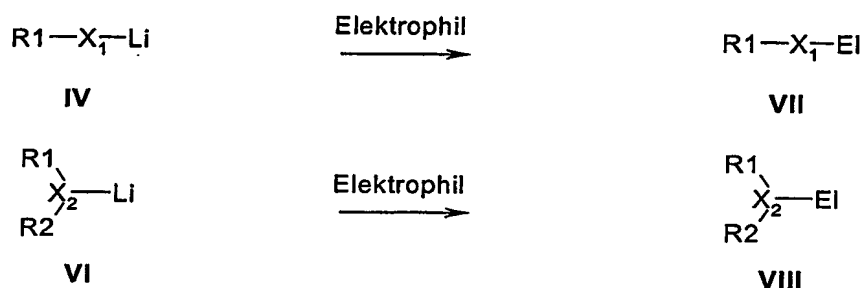
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

Dabei steht R für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre verzweigte und unverzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste,

mit einem Rest aus der Gruppe {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio} substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen,

5

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

X₁ steht für einen durch eine Einfachbindung an R₁ gebundenen Sauerstoff oder Schwefel oder einen durch eine Doppelbindung an R₁ gebundenen sp²-

10

hybridisierten Stickstoff, und X₂ für einen sp³-hybridisierten Stickstoff,

die Reste R₁ und R₂ stehen unabhängig voneinander für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Acylgruppen, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Alkylarylamino, Imino, Sulfon, Sulfonyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Alkylarylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylaminoacarbonyl, Alkylarylaminoacarbonyl, Alkoxyalkyl, Carboxylat, Alkylcarboxylat, CN oder CHO, Heteroaryl}, wobei zwei benachbarte Reste R₁ und R₂ zusammen einem aromatischen oder aliphatischen Ring entsprechen können.

15

20

Bevorzugte Verbindungen der Formel (III), die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren umgesetzt werden können, sind z.B. Alkohole, Thiole, Phenole, Thiophenole, Oxime, Hydrazone, bevorzugte Verbindungen der Formel (V) sind z.B. Amine, Carbonsäureamide, Sulfonamide und Hydrazine, um nur einige zu nennen.

25

Die so hergestellten Lithiumorganyle können mit beliebigen elektrophilen Verbindungen nach Verfahren des Standes der Technik umgesetzt werden. Durch Umsetzung mit Kohlenstoff-Elektrophilen können beispielsweise Alkylierungen zu Ethern, Thioethern, sekundären und tertiären Aminen etc. vorgenommen werden oder durch Carbonyladditionen Halbacetale und deren Folgeprodukte sowie Ester, Säureamide und Carbonylderivate hergestellt werden.

30

Die Kohlenstoff-Elektrophile stammen insbesondere aus einer der folgenden Kategorien (in Klammern jeweils die Produktgruppen):

Aryl- oder Alkylcyanate, -isocyanate (Kohlensäurederivate)

5 Oxiran, substituierte Oxirane (2-Hydroxyether, -amine, -thioether usw.)

Aziridine, substituierte Aziridine (2-Aminoether, -amine, -thioether usw.)

Imine, Aldehyde, Ketone (Halbacetale, -aminale, -thioacetale usw.)

organische Halogenverbindungen, Triflate, andere Sulfonate, Sulfate

(Substitutionsprodukte/Alkylierungsprodukte)

10 Ketene (Carbonsäurederivate)

Carbonsäurechloride (Carbonsäurederivate)

Carbonsäureester, -thioester und -amide (Carbonsäurederivate)

Kohlensäureester und Phosgenderivate (Carbonsäurederivate)

15 Als Halogenaliphaten oder –aromaten können alle verfügbaren oder herstellbaren Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodverbindungen eingesetzt werden, da Lithiummetall in etherischen Lösungsmitteln mit allen Halogenaromaten und –aliphaten leicht und in fast allen Fällen mit quantitativen Ausbeuten reagiert. Bevorzugt werden hierbei Chlor- oder Bromaliphaten eingesetzt, da Iodverbindungen oft teuer sind,

20 Fluorverbindungen zur Bildung von LiF führen, das bei späteren wässrigen Aufarbeitungen als HF zu Werkstoffproblemen führen kann. In Spezialfällen können aber auch solche Halogenide vorteilhaft einsetzbar sein.

25 Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden bevorzugt solche Alkyl- oder Arylhalogenide eingesetzt, die nach der Deprotonierung zu flüssigen Alkanen oder Aromaten umgesetzt werden können. Besonders bevorzugt werden Chlor- oder Bromcyclohexan, Benzylchlorid, tert.-Butylchlorid, Chlorhexane, Chlorheptane oder Chloroctane sowie Chlor- und Brombenzole, -toluole und –xylole eingesetzt.

30 Die Reaktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt sind etherische Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Di-n-butylether, Diisopropylether, Glyme, Diglyme, Dibutyldiglyme oder Anisol, besonders bevorzugt wird Tetrahydrofuran eingesetzt.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass bei recht hohen Konzentrationen an lithiumorganischen Verbindungen gearbeitet werden kann.

Bevorzugt sind Konzentrationen der aliphatischen bzw. aromatischen

Zwischenprodukte der Formel (II) von 5 bis 30 Gew.-%, insbesondere 12 bis

5 25 Gew.-%.

In der bevorzugten Ausführungsform werden Halogenverbindung (R-Hal) und zu deprotonierendes Substrat (III oder IV) gleichzeitig oder als Mischung zu

Lithiummetall im Ether zudosiert. Bei dieser Eintopfvariante bildet sich zunächst die

10 Organolithiumverbindung, die dann sofort das Substrat deprotoniert. Es ist aber auch möglich (sinnvoll vor allem dann, wenn das Substrat mit metallischem Lithium

Nebenreaktionen eingehen kann), zunächst durch Reaktion der Halogenverbindung und Lithium die Organolithiumverbindung in Ether zu erzeugen und erst anschließend das Substrat zuzudosieren.

15

Aufgrund der hohen Reaktivität von Alkyl- und Aryllithiumverbindungen,

insbesondere auch gegenüber den als Lösungsmittel eingesetzten Ethern, liegen die bevorzugten Reaktionstemperaturen im Bereich von -100 bis $+70$ °C, besonders

20 bevorzugt sind Temperaturen von -80 bis -25 °C, wenn die Deprotonierung nicht gleichzeitig mit der Lithiierung, sondern in einem zweiten Schritt erfolgt. Bei der

Variante gleichzeitiger Lithiierung und Deprotonierung liegt der besonders bevorzugte Temperaturbereich zwischen -40 und $+40$ °C.

Überraschenderweise haben wir gefunden, dass bei der bevorzugten

25 Ausführungsform als Eintopf in vielen Fällen deutlich höhere Ausbeuten und kürzere Reaktionszeiten beobachtet werden, als wenn man zunächst RLi generiert und anschließend erst das zu deprotonierende Substrat zugibt.

Das Lithium kann im vorliegenden Verfahren als Dispersion, Pulver, Späne, Sand,

30 Granalien, Stücke, Barren oder in anderer Form eingesetzt werden, wobei die Größe der Lithiumpartikel nicht qualitätsrelevant ist, sondern lediglich die Reaktionszeiten beeinflusst. Daher sind kleinere Partikelgrößen bevorzugt, beispielsweise Granalien, Pulver oder Dispersionen. Die zugesetzte Lithiummenge beträgt je Mol umzusetzenden Halogens 1,95 bis 2,5 mol, bevorzugt 1,98 bis 2,15 Mol.

In allen Fällen können durch Zusatz organischer Redoxsysteme, beispielsweise Biphenyl, 4,4'-Di-tert.-butylbiphenyl oder Anthracen, deutliche Steigerungen der Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet werden. Der Zusatz solcher Systeme erwies sich vor allem dann als vorteilhaft, wenn die Lithiierungszeiten ohne diese

5 Katalyse > 12 h waren.

Für die Deprotonierung einsetzbare Substrate sind zunächst alle Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoff-Verbindungen, die am entsprechenden Heteroatom ein hinreichend acides Wasserstoffatom tragen, um unter den Reaktionsbedingungen

10 deprotoniert zu werden.

Hier sind zunächst alle Alkohole, Thiole und nichttertiären Amine zu nennen. Die Basizität der gebildeten Organolithiumverbindung ist in nahezu jedem Falle ausreichend, um diese Verbindungen zu deprotonieren. Besonders leicht zu deprotonieren sind Verbindungen (III) oder (V), wenn sie über Gruppen R₁ und R₂

15 verfügen, die die entstehende negative Ladung durch mesomere und/oder induktive Effekte zu stabilisieren vermögen. Dies betrifft z.B. Carbonsäureamide, Arylamine, Phenole, Thiophenole, Naphtole sowie konjugierte Oxime, Hydrazone usw.

Die erfindungsgemäß generierten Lithiumverbindungen können nach den dem

20 Fachmann geläufigen Methoden mit elektrophilen Kohlenstoffverbindungen (Elektrophil) zu Produkten mit neu geknüpften Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen umgesetzt werden, die für die pharmazeutische und agrochemische Industrie von großem Interesse sind.

Die Aufarbeitungen geschehen im allgemeinen wässrig, wobei entweder Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren zudosiert werden oder die Reaktionsmischung auf Wasser bzw. wässrige Mineralsäuren dosiert wird. Zur Erzielung bester Ausbeuten wird hier jeweils der pH-Wert des zu isolierenden Produkts eingestellt. Die Reaktionsprodukte werden beispielsweise durch Extraktion und Eindampfen der

25 organischen Phasen gewonnen, alternativ können auch aus der Hydrolysemischung die organischen Lösungsmittel abdestilliert und das dann ausfallende Produkt durch

30 Filtration gewonnen werden.

Die Reinheiten der Produkte aus den erfindungsgemäßen Verfahren sind im allgemeinen hoch, für Spezialanwendungen (Pharmavorprodukte) kann allerdings noch ein weiterer Aufreinigungsschritt, beispielsweise durch Umkristallisation unter Zusatz geringer Mengen Aktivkohle, erforderlich werden. Die Ausbeuten an den

5 Reaktionsprodukten betragen zwischen 70 und 99 %, typische Ausbeuten sind insbesondere 80 bis 95 %.

Das erfindungsgemäße Verfahren eröffnet eine sehr ökonomische Methode, um die Transformation von acidem Wasserstoff in beliebige Reste auf einem

10 hochselektiven, wirtschaftlichen Weg zu bewerkstelligen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden, ohne die Erfindung darauf zu beschränken.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Furylmethyl-propargylether aus Furylmethanol und Propargylbromid (zweischrittige Durchführung)

- 5 Eine Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Granalien in 170 ml Tetrahydrofuran wird auf -35°C gekühlt und langsam mit 13,29 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol versetzt. Man rührt bei dieser Temperatur, bis der Umsatz des 4-Chlortoluols mindestens 97 % a/a lt. GC beträgt (ca. 8 h). Man gibt 9,81 g (0,100 mol) 2-Furylmethanol zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen, ergänzt
- 10 14,28 g (0,120 mol) Propargylbromid und kocht 2 h unter Rückfluss. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml 2 N Salzsäure geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Toluol reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen eingengt und das Rohprodukt im Vakuum bei max. 70°C über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Man erhält 12,66 g (0,093 mol, 93 %) 2-Prop-2-ylloxymethyl-furan in einer HPLC-Reinheit von $> 97\%$ a/a.
- 15

Beispiel 2

Herstellung von N'-Benzyliden-N-phenylhydrazincarbonsäuremethylester (Acylierung von Benzaldehyd-phenylhydrazon, Eintopf-Variante)

- 20 Eine Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Granalien in 150 ml Tetrahydrofuran und 19,63 g (0,100 mol) Benzaldehyd-phenylhydrazon wird bei -40°C mit 15,61 g (0,105 mol) Octylchlorid versetzt und bei -30°C gerührt, bis der Umsatz des Octylchlorids lt. GC bei min. 97 % a/a liegt (ca. 8 h). Dann werden
- 25 11,34 g (0,120 mol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingengt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält das Produkt in Form
- 30 farbloser, blättchenartiger Kristalle mit einer Ausbeute von 20,85 g (0,082 mol, 82 %) und einer HPLC-Reinheit von $> 98,5\%$ a/a.

Beispiel 3

Herstellung von N,N-Diphenyl-carbaminsäuremethylester aus Diphenylamin (Eintopf-Variante, katalysierte Lithiierung)

- 5 16,92 g (0,100 mol) Diphenylamin, 25 mg Biphenyl als Redox-Katalysator und 1,45 g (0,105 mol) Lithium-Granalien werden in 150 ml Tetrahydrofuran gegeben und die entstehende Suspension auf -25°C gekühlt. Es werden über 60 min 13,29 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol zugetropft. Man rührt, bis die GC-Umsatzkontrolle einen Umsatz von $> 97\%$ a/a anzeigt (ca. 4 h), und versetzt das Reaktionsgemisch dann
- 10 tropfenweise mit 11,34 g (0,120 mol) Chlorameisensäuremethylester. Man erwärmt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur, destilliert das Lösungsmittel und nicht umgesetzten Chlorameisensäureester ab und fraktioniert den Rückstand über eine kurze Kolonne. Man erhält 19,77 g (0,087 mol, 87 %) des N,N-Diphenyl-carbaminsäuremethylesters.

15

Beispiel 4

Herstellung von Dihexylthioether aus Hexanthiol und Bromhexan

- 20 1,45 g (0,105 mol) Lithium-Granalien werden in einer Lösung von 50 mg Biphenyl in 150 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Bei -30°C werden 13,29 g (0,105 mol) des technischen Isomerengemisches der Monochlortoluole zugetropft und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur gerührt, bis die Lithiumgranalien weitgehend aufgelöst sind (ca. 6 h). Dann werden 11,82 g (0,100 mol) Hexanthiol zugetropft, das Reaktionsgemisch auf 0°C erwärmt, 16,51 g (0,100 mol) Bromhexan
- 25 zugegeben und unter Rückfluss gekocht, bis die GC-Umsatzkontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 50 ml Wasser extrahiert, die wässrige Phase mit 50 ml Toluol reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeengt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Man erhält 17,81 g (0,085 mol, 85 %) des Dihexylthioethers mit einer GC-Reinheit
- 30 von $> 98\%$.

Beispiel 5

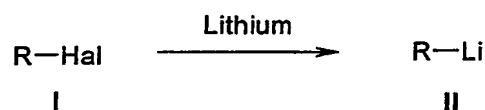
Herstellung von N-Benzyl-N-benzolsulfonylcarbaminsäurebenzylester aus N-Benzylbenzolsulfonamid

- 5 Eine Suspension von 1,45 g (0,210 mol) Lithium-Granalien in 150 ml Tetrahydrofuran und 24,73 g (0,100 mol) N-Benzyl-benzolsulfonamid wird bei -40°C tropfenweise mit 13,29 g (0,105 mol) 4-Chlortoluol versetzt und bei dieser Temperatur gerührt, bis der Umsatz des Toluylchlorids lt. GC bei min. 97 % a/a liegt (ca. 6 h). Dann werden 11,34 g (0,120 mol) Chlorameisensäurebenzylester
- 10 zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 100 ml Toluol reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und der Rückstand flashchromatographisch gereinigt. Man erhält 26,30 g (0,069 mol, 69 %) des Produkts mit einer HPLC-Reinheit von $> 96\%$.

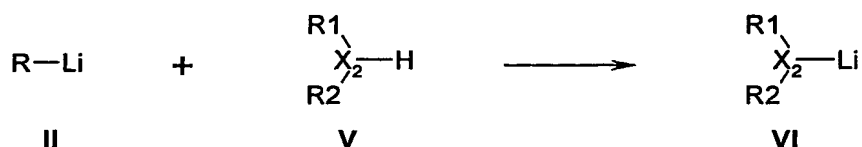
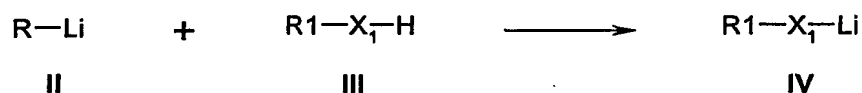
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen
- 5 Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen untere Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VII) oder (VIII) zur
- 10 Umsetzung gebracht werden (Gleichung I).

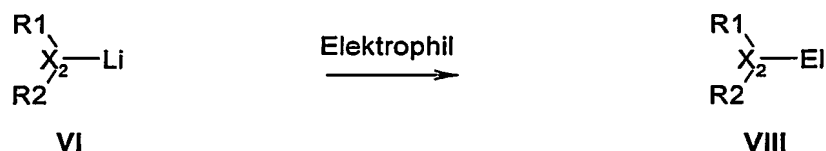
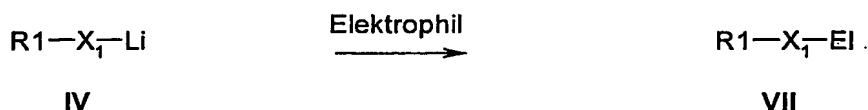
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

dabei steht R für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre verzweigte und unverzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste, mit einem Rest aus der Gruppe {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio}

- 5 substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen;

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

- 10 X_1 steht für einen durch eine Einfachbindung an R1 gebundenen Sauerstoff oder Schwefel oder einen durch eine Doppelbindung an R1 gebundenen sp²-hybridisierten Stickstoff, und X_2 für einen sp³-hybridisierten Stickstoff;

- 15 die Reste R₁ und R₂ stehen unabhängig voneinander für Substituenten aus der Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Acylgruppen, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Alkylarylamino, Imino, Sulfon, Sulfonyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino,
- 20 Alkylarylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylamino-carbonyl, Alkylarylamino-carbonyl, Alkoxyalkyl, Carboxylat, Alkylcarboxylat, CN oder CHO, Heteroaryl}, wobei zwei benachbarte Reste R₁ und R₂ zusammen einem aromatischen oder aliphatischen Ring entsprechen können.

- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindungen der Formel (III), vorzugsweise Alkohole, Thiole, Phenole, Thiophenole, Oxime, Hydrazone, und als Verbindungen der Formel (V) vorzugsweise Amine, Carbonsäureamide, Sulfonamide und Hydrazine, umgesetzt werden.

- 30 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Elektrophil eine Verbindung aus folgender Gruppe eingesetzt wird: Aryl- oder Alkylcyanate, -isocyanate, Oxiran, substituierte Oxirane, Aziridine, substituierte Aziridine, Imine, Aldehyde, Ketone, organische Halogenverbindungen, Triflate, andere Sulfonate, Sulfate, Ketene, Carbonsäurechloride, Carbonsäureester,

-thioester und -amide, Kohlensäureester und Phosgenderivate.

4. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem organischen etherischen Lösungsmittel

5 durchgeführt wird.

5. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von -100 bis $+70^{\circ}\text{C}$ liegt.

10 6. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentrationen der aliphatischen oder aromatischen Zwischenprodukte der Formel (II) im Bereich von 5 bis 30 Gew. % liegt.

15 7. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zugesetzte Lithiummenge je Mol umgesetztes Halogen 1,95 bis 2,5 Mol beträgt.

20 8. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch organische Redoxsysteme zugesetzt werden.

Zusammenfassung

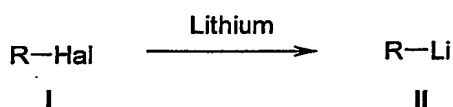
Verfahren zur metallorganischen Herstellung organischer Zwischenprodukte mit Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen über die Deprotonierung von Heteroatomen

5

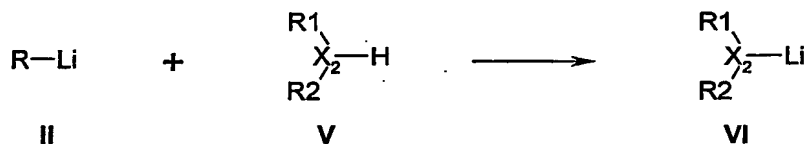
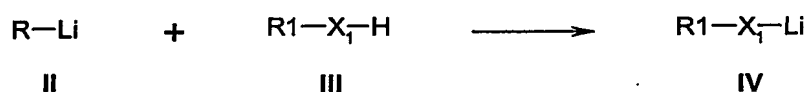
Verfahren zur Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen, wobei zunächst durch Umsetzung von aliphatischen oder aromatischen Halogenverbindungen (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, die dann zur Deprotonierung der Verbindungen (III) oder (V) eingesetzt wird, und wobei die daraus resultierenden

10 Lithiumsalze der Formeln (IV) oder (VI) abschließend mit geeigneten Kohlenstoff-Elektrophilen untere Knüpfung der Heteroatom-Kohlenstoff-Bindung und Bildung der Produkte (VII) oder (VIII) zur Umsetzung gebracht werden (Gleichung I).

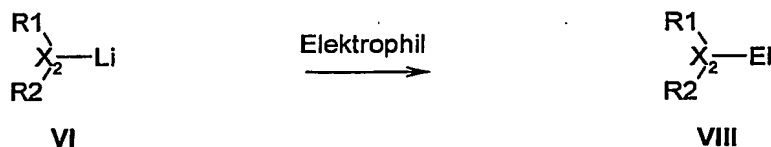
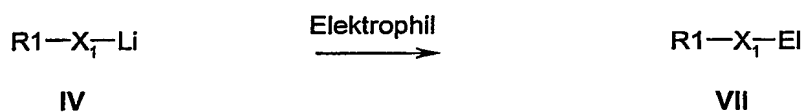
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



Schritt 3: Umsetzung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

dabei steht R für Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre verzweigte und unverzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste, mit einem Rest aus der Gruppe {Methyl, primäres, sekundäres oder tertiäres Alkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Aryl, Heteroaryl, Alkoxy, Dialkylamino, Alkylthio}

- 5 substituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl mit 3 bis 8 C-Atomen;

Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

- 10 X_1 steht für einen durch eine Einfachbindung an R1 gebundenen Sauerstoff oder Schwefel oder einen durch eine Doppelbindung an R1 gebundenen sp^2 -hybridisierten Stickstoff, und X_2 für einen sp^3 -hybridisierten Stickstoff;

die Reste R_1 und R_2 stehen unabhängig voneinander für Substituenten aus der

- 15 Gruppe {Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste mit 1 bis 20 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Acylgruppen, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Alkylarylamino, Imino, Sulfon, Sulfonyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino,
- 20 Alkylarylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylaminocarbonyl, Alkylarylaminocarbonyl, Alkoxyalkyl, Carboxylat, Alkylcarboxylat, CN oder CHO, Heteroaryl}, wobei zwei benachbarte Reste R_1 und R_2 zusammen einem aromatischen oder aliphatischen Ring entsprechen können.